Über den

Wert der Untersuchung des Mageninhaltes

mit

alizarinsulfonsaurem Natron und Dimethylamidoazobenzol.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzogl. Mecklenburgischen Landesuniversität in Rostock

vorgelegt

von

Gustav Drost,

approb. Arzt,

aus Buchholz in Mecklenburg.

Rostock.

Carl Hinstorffs Buchdruckerei.

1896.

Referent: Herr Professor Dr. Martius.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

In den letzten zwei Jahrzehnten ist kaum ein anderes Organ des Menschen Gegenstand so gründlicher wissenschaftlicher Durchforschung gewesen als der Magen. Es liegt dies lediglich daran, dass Kussmaul's klinischer Scharfsinn es verstanden hat, uns Wege und Mitteln zu eröffnen, die Funktionen dieses Organes unserer direkten Untersuchung zugänglich zu machen durch die geniale Erfindung der Magenpumpe. Längere Zeit stand nun der Chemismus des Mageninhaltes im Vordergrund des Interesses. Der Versuch jedoch, lediglich auf Grund der Veränderungen im Magenchemismus eine Pathologie der Magenkrankheiten aufzubauen, darf als gescheitert angesehen werden; denn die Bedeutung der motorischen Thätigkeit für das Verständnis physiologischer und pathologischer Vorgänge tritt immer mehr in den Vordergrund. So z. B. wissen wir jetzt bestimmt, dass trotz völligen Salzsäuremangels die stets vorhandenen Milchsäurebazillen nicht zur Wirkung gelangen, so lange die motorische Funktion des Magens eine gute ist. Auch in Bezug auf andere Zersetzungsvorgänge im Magen verhält es sich wahrscheinlich ebenso. Gleichwohl wäre es vollkommen verfehlt, nunmehr den Nachweis der verschiedenen Säurekomponenten als klinisch gleichgültig zu betrachten; im Gegenteil, gerade durch exakte Analysen, und

eben nur durch diese, sind jene praktisch so wichtigen Gesichtspunkte gewonnen; denn nur durch genaue chemische Analysen konnte festgestellt werden, dass trotz günstiger Bedingungen die Milchsäurebildung fehlt, wenn die motorische Kraft des Magens eine gute ist. Nur muss man unterscheiden zwischen Methoden, die in streng wissenschaftlichem Sinne brauchbar, dazu dienen sollen, die Grundzüge des normalen und des pathologisch gestörten Magenchemismus nachzuweisen, und den einfachen, für die Praxis brauchbaren Methoden, die lediglich den Zweck verfolgen, die durch wissenschaftlich exakte Methoden festgestellten Anomalieen als solche zu erkennen. Man hat diese beiden Dinge vielfach verwechselt. So ist z. B. in der Litteratur mehrfach die Ansicht vertreten worden, dass der von Martius und Lüttke beschrittene Weg der chemisch genauen Chlorbestimmung überflüssig sei, weil man für die Praxis mit einfacheren Mitteln (Farbenreaktionen) auskomme. In dem bekannten Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels von v. Noorden (Berlin 1893) findet sich sogar die gelegentliche Bemerkung, es sei gänzlich wertlos, die quantitative Salzsäurebestimmung auszuführen, damit sei ungeheuer viele Arbeit vergeudet worden. Im Buch „die Magensäure des Menschen“ von Martius und Lüttke steht nirgends angedeutet, dass die umständliche Chlorbestimmung etwa in jedem einzelnen Falle der Praxis gemacht werden solle. Thatsächlich werden in der Rostocker Poliklinik zu praktischen

Zwecken stets nur die einfachen Farbenreaktionen (Lakmus, Kongo) ausgeführt, wenn es sich nur darum handelt, qualitativ die einzelnen Säurekomponenten im Mageninhalt festzustellen. Dass es dagegen für wissenschaftliche Zwecke nötig ist, genauere Methoden einzuschlagen, wird wohl kaum jemand ernstlich bestreiten können.

Das in der Rostocker Poliklinik gewöhnlich geübte Verfahren, auf das ich am Ende dieser Arbeit noch eingehender zurückkommen werde, beruht auf folgenden Grundsätzen:

Es werden verwandt für die Bestimmung der Gesamtacidität das Phenolphtalein als Indikator, für die der freien Salzsäure Kongopapier[1] oder das Günzburgsche Reagens, Vanillin-Phloroglucin.

Diese einfachen Farbstoffe genügen auch zur Bestimmung der quantitativen Säurewerte bei Mageninhalten, in denen die organischen Säuren fehlen. Haben wir dagegen einen Mageninhalt vor uns, der freie Salzsäure nicht enthält, in welchem aber die Reaktion auf Milchsäure positiv ist, so lassen uns unsere Farbstoffe im Stich. Wir be-

[1]) Der rote Kongofarbstoff besitzt die Eigenschaft, unter Einwirkung organischer sowohl als anorganischer Säuren in Blau überzugehen, und kann deswegen keineswegs zur Unterscheidung beider Arten von Säuren benutzt werden. Gleichwohl stellt sich in Praxis heraus, dass dort, wo Mageninhalt Bläuung des Kongopapiers hervorruft, diese Bläuung stets durch freie Salzsäure erzeugt wird. Milchsäure ist nie in solcher Menge vorhanden, dass sie im stande wäre, einen Farbenumschlag des Papiers zu bewirken. Man kann daher sehr wohl das rote Kongopapier bei Untersuchung des Mageninhaltes als Indikator auf freie Salzsäure verwenden.

stimmen hier die Gesamtacidität ebenfalls durch Phenolphtaleïn; soll auch festgestellt werden, in welcher Menge und in welcher Verbindung Salzsäure sich vorfindet, so sind wir gezwungen, die Chlorbestimmung nach Martius-Lüttke zu machen, eine Methode, die ja sehr genaue Resultate liefert, jedoch einige Übung voraussetzt und immerhin geraume Zeit in Anspruch nimmt. Hier fehlt uns also ein Reagens, das etwa die Eigenschaft besitzt, alle Säurefaktoren mit Ausnahme der locker gebundenen Salzsäure anzuzeigen.

Da ist es denn von grossem Interesse, dass Toepfer in der Zeitschrift für physiologische Chemie, Band 19, ein Reagens angiebt, welches die eben genannten Eigenschaften besitzen soll, das alizarinsulfonsaure Natron (in 1% Lösung) oder Alizarinrot, wie es von anderen Autoren genannt ist. Toepfer sagt von diesem Farbstoff: „Alizarin ist für alle Aciditätsfaktoren empfindlich mit Ausnahme der locker gebundenen Salzsäure, und es giebt also die Differenz zwischen dem Phenolphtaleïnwert und dem Alizarinwert die Grösse der locker gebundenen Salzsäure an.“ Toepfer stützt seine Aussagen auf Versuche, die er teils mit künstlichen Gemischen, deren Zusammensetzung bekannt war, teils mit nativen Magensäften anstellte. Der Umschlag der Farbenreaktion ist vom Gelb in saurer, zum Dunkelviolett in alkalischer Lösung mit der Übergangsfarbe Rot.

In demselben Bande dieser Zeitschrift erschien eine Arbeit von Mohr, welche eine Nachprüfung des

von Toepfer gefundenen Indikators darstellt. Ersterer sagt vom Alizarin, dass einige Übung nötig sei zum Erkennen des Überganges aus der Rot- in die Violettfärbung.

Auch Strauss, welcher in einer eingehenden Abhandlung, die jüngst im deutschen Archiv für klinische Medizin erschien, sich mit dem Toepferschen Indikator beschäftigt, kommt zu dem Schluss, dass die Anwendung des Alizarins eine grosse Übung und ein sehr fein entwickeltes Farbenunterscheidungsvermögen voraussetzt.

Im Gegensatz zu diesen beiden letzten Autoren äussert Felix Hoppe-Seyler in der Münchener Medizinischen Wochenschrift auf Grund von Versuchen, die Rauschning angestellt hat, sich dahin, dass die Methode 1. leicht ausführbar sei, wenn man 5 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit für die Titrierung verwende, 2. auch genügend scharfe Resultate liefere.

Auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. Martius habe auch ich im Laufe des verflossenen Semesters Versuche mit diesem neuen, von Toepfer empfohlenen Reagens angestellt. Im folgenden werde ich Gang und Resultate derselben darzustellen versuchen.

Ich habe Lösungen von Salz-, Milch-, Essigsäure und sauren Salzen angefertigt, den Säuregehalt derselben mit Phenolphtaleïn ermittelt und die gefundenen Werte mit den Alizarinwerten verglichen. Hierbei fand ich, dass Alizarin ein fast ebenso genauer

und prompter Indikator für die Säuren ist als Phenolphtaleïn. Der Umschlag erfolgte ziemlich plötzlich, d. h. die Übergangsfarbe vom Gelb zum Dunkelviolett, Rot, ist hier von geringer Breite. Daher kamen die mit Alizarin erzielten Resultate fast stets den mit Phenolphtaleïn gewonnenen gleich, oder die Abweichungen waren so gering, dass sie die Breite der zulässigen Fehlergrenze nicht überschritten und mithin als praktisch unwichtig betrachtet werden konnten.

Bei der Titration der sauren Salzlösungen ist es anders. Hier tritt nach Zusatz weniger Tropfen Kalilauge die rote Übergangsfarbe auf, die allmählich dunkler wird, dann jedoch plötzlich in die Endfarbe, dunkelviolett, umschlägt. — Zum Beispiel: Bei 5 ccm einer sauren phosphorsauren Natronlösung, die bis zur Neutralisation, bestimmt mit Phenolphtaleïn als Indikator, eines Zusatzes von 10,5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bedurften, fand der Umschlag ins Rote statt, nachdem 0,2 ccm Lauge hinzugesetzt waren; bei weiterem Zusatz von Lauge verdunkelte sich die Farbe allmählich; bei Zusatz von 10,4 ccm trat plötzlich dunkelviolette Farbe auf.

Ähnliche Resultate erhielt ich bei der Titration einer Zinkchloridlösung.

Auch in künstlichen Gemischen von Säure und sauren Salzen zeigte sich das auffällige Ergebnis, dass ein Umschlag in die Übergangsfarbe erfolgte, sobald die Säure allein abgesättigt war.

Ein Gemisch einer Salzsäure und phosphorsauren Natronlauge bedurfte im ganzen zu seiner Sättigung 23,9 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge, von denen 13,1 ccm auf die Salzsäuremenge entfielen. Bei Zusatz von 13,0 ccm trat Rotfärbung auf, die erst bei 23,8 ccm ins Dunkelviolett umschlug. Bei einem Gemisch aus Milchsäure und saurem Salz war das Ergebnis ein gleiches.

Bei diesen künstlichen Gemischen ist es nun ein leichtes, den Farbenumschlag aus Rot in Dunkelviolett zu erkennen, da er eben plötzlich eintritt. Anders verhält es sich, sobald Eiweiss, Pepton oder Mucin das Gemisch trüben, mithin das künstliche Gemisch dem Mageninhalte ähnlich wird.

Hier ist der Umschlag kein prompter mehr, sondern es ist vielmehr ein allmählicher Übergang. Infolgedessen ist es schwer zu sagen, wann die Endreaktion da ist. Ich habe dann stets den einfallenden Tropfen Kalilauge beobachtet und darauf geachtet, ob in dessen Umgebung noch eine dunklere Nüance zu erkennen ist; anderenfalls halte ich die Endreaktion für gekommen.

Um nun zu entscheiden, ob Alizarin die locker gebundene Salzsäure anzeige oder nicht, habe ich teils künstliche Verdauungsversuche angestellt, teils in Mageninhalten die Chlorbestimmung nach Martius-Lüttke vorgenommen und die so gewonnenen Resultate mit den Alizarinwerten verglichen.

Zu ersterem Zwecke that ich in einen Erlenmeyerschen Kolben ein Salzsäurepepsingemisch und mehrere

Eiweissscheibchen und verschloss die Flasche sodann mit einem doppelt durchbohrten Kork. In die eine Öffnung des Korkes steckte ich ein Thermometer, welches in die Flüssigkeit hinabreichte, den Boden des Gefässes jedoch nicht berührte, in die andere eine oben winklig gebogene Glasröhre, die den Zweck haben sollte, den mit Salzsäure entweichenden Wasserdampf durch die kältere Luft zu kondensieren. Um diese Kondensation zu beschleunigen und zu vervollständigen, wurde die Röhre öfters angeblasen und ab und an mit einem nasskalten Tuche umwickelt. Von Zeit zu Zeit brachte ich die auslaufende Spitze der Glasröhre mit einem mit Ammoniak befeuchteten Glasstabe in Berührung, um auf diese Weise zu erforschen, ob etwa Salzsäure entweicht. Der Kolben wurde auf ein Wasserbad gebracht und letzteres soweit erhitzt, bis die Temperatur der Flüssigkeit im Kolben auf 40—41 ° C. gestiegen war. Auf dieser Höhe erhielt ich die Temperatur solange, als noch unverdautes Eiweiss vorhanden war. Nach der Verdauung findet sich in der Flüssigkeit freie und locker gebundene Salzsäure. Der Säuregehalt der Salzsäurepepsinlösung war vorher mit Phenolphtaleïn und Alizarin festgestellt; beide Werte waren annähernd gleich. Ist nun der Verdauungsversuch fehlerfrei und hat sich demnach Salzsäure nicht verflüchtigt, so muss der Wert für Phenolphtaleïn nach der Auflösung der Eiweissplättchen dem erst gefundenen gleich, der Wert des Alizarins aber kleiner sein, da letzteres ja die locker gebundene

Salzsäure nicht anzeigen soll. Es zeigte sich nun, dass die mit Phenolphtaleïn gefundenen Werte dieselben, die Alizarinzahlen im zweiten Falle dagegen stets kleiner waren.

Ich habe die Versuche noch anders angestellt, indem ich zu einer Salzsäurelösung Pepton setzte und dieses Gemisch einige Zeit auf dem Wasserbade erwärmte. Es geht dann die Salzsäure mit den Albumosen des ja nie reinen Peptons Verbindungen ein, die das Alizarin nicht anzeigen darf. Auch hier zeigte sich, dass die Alizarinwerte stets kleiner waren als die mit Phenolphtaleïn gewonnenen Werte.

Das Ergebnis einiger dieser Versuche war folgendes:

		I. Vor der Verdauung.		II. Nach der Verdauung.	
		Phenolphtaleïn.	Alizarin.	Phenolphtaleïn.	Alizarin.
a) Salzsäure-pepsin-gemisch u. Eiweiss	1.	17,1	17,0	17,1	15,1
	2.	33,2	33,3	33,2	30,1
	3.	54,7	54,2	54.7	51,5
b) Salzsäure u. Pepton	1.	5,4	5,4	5,4	5,0
	2.	5,9	5,9	5,9	5,3
	3.	8,4	8,4	8,4	7,9

Aus diesen Untersuchungen geht also hervor, dass Alizarin thatsächlich die Eigenschaft besitzt, alle Säurefaktoren mit Ausnahme der locker gebundenen Salzsäure anzuzeigen.

Um die Genauigkeit festzustellen, mit der dies geschieht, muss man die Alizarinwerte mit solchen Resultaten vergleichen, die nach zuverlässigen Me-

thoden gewonnen sind. Ich bestimmte zu dem Zwecke den Chlorgehalt einer Anzahl von Magensäften nach der Methode von Martius-Lüttke und titrierte daneben mit Alizarin. Im Anfange differierten die gewonnenen Werte sehr; erst als ich nach vieler Übung im stande war, den Farbenumschlag des Alizarins und die Endreaktion zu erkennen, lieferten die Versuche annähernd gleiche Resultate.

Ich komme daher zu dem Schluss, dass die Titration mit Alizarin in der That eine Vereinfachung zur Bestimmung der locker gebundenen Salzsäure darstellt. Dagegen darf nicht vergessen werden, dass die Erkennung der Endreaktion schwierig ist, und dass es daher längere Zeit erfordert, sich auf diesen Indikator einzuarbeiten, um mit demselben einigermassen sichere Resultate zu erzielen. Für die Praxis, wo es weniger auf Exaktheit und Genauigkeit als vielmehr auf Schnelligkeit ankommt, lässt sich dieses Verfahren immerhin empfehlen; wollen wir jedoch sicher gehen und quantitativ genaue Werte gewinnen, so muss man doch wieder zu der zuverlässigen Methode der Chlorbestimmung zurückkehren.

Gleichzeitig mit der Veröffentlichung über das Alizarin macht Toepfer über einen anderen Farbstoff Mitteilung, das Dimethylamidoazobenzol, der es möglich macht, auf titrimetrischem Wege die freie Salzsäure im Mageninhalte zu bestimmen. Die bisherigen derartigen Verfahren mit Kongorotlösung nach Boas und mit Tropäolin 00 nach Martius

können keinen Anspruch auf Genauigkeit machen. Vom Boas'schem Verfahren sagt Martius in seinem Buch über die Magensäure des Menschen, dass der Umschlag der Farbenreaktionen nicht scharf eintritt, da der in Gegenwart von Salzsäure sich bildende blaue Kongofarbstoff in Wasser sehr schwer löslich ist und sich erst bei einem grossen Überschuss von Alkali verändert.

Strauss bestätigt diese Angaben, indem auch er zu dem Resultat kommt, dass die freie Suspension, die der Kongofarbstoff in Gegenwart freier Salzsäure bildet, die Erkennung des Farbenumschlages sehr erschwert.

Von der Verwendung des von mehreren Seiten beanstandeten Tropäolin 00 ist Professor Martius, wie er mir mitzuteilen aufgetragen hat, jetzt selbst zurückgekommen. Während mit dem Tropäolin in früheren Versuchen von Martius gute Resultate erzielt wurden, indem der Farbenumschlag vom Gelb zum Rot leicht und sicher zu erkennen war, musste bei jüngst angestellten Nachprüfungen mit neuen Lösungen dem Farbstoff diese Fähigkeit abgesprochen werden; jedenfalls spielt die Güte des Präparates hier eine grosse Rolle. Es wird daher in der Rostocker Poliklinik die Bestimmung der freien Salzsäure nur mit dem Kongopapier und dem Günzburgschen Reagens vorgenommen.

Toepfer behauptet von seinem Indikator, dass er weit empfindlicher sei für Salzsäure als alle bisher bekannten, für diesen Zweck verwendeten Farbstoffe,

dass er ferner organische Säuren erst anzeige in einer Konzentration von über 0,5%, dass aber selbst bei höheren Konzentrationen die Reaktion auf organische Säuren ausbleibe, in Gegenwart ganz geringer Mengen von Eiweiss, Pepton oder Mucin. Rotfärbung des Indicators entsteht, wenn freie Salzsäure vorhanden ist, Gelbfärbung, wenn sie fehlt.

Mohr äussert sich über diese Methode, dass sie erst gute Resultate liefere, nachdem sich das Auge an den Farbenumschlag gewöhnt habe, und dass sie sich dann leicht und schnell ausführen lasse.

Nach einer grossen Zahl sehr genauer und mannigfaltiger Untersuchungen und Vergleiche mit Dimethylamidoazobenzol einerseits, Kongolösung und Vanillin-Phloroglucin andererseits kommt Strauss zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Die Ausführung der Reaktion mit Dimethylamidoazobenzol ist bequem und mit wenig Umständlichkeiten verknüpft.

2. Bei Dimethylamidoazobenzol ist die Erkennung der Reaktionsgrenze wegen der Breite des Übergangsstadiums zwischen Rot und Gelb relativ schwer; sie setzt eine ziemliche Übung voraus und ist infolge des bei den einzelnen Individuen verschieden entwickelten Farbenunterscheidungsvermögens in ziemlich hohem Grade dem subjektiven Ermessen des einzelnen Untersuchers überlassen.

3. 0,5% alkoholische Dimethylamidoazobenzollösung ist hinsichtlich seiner Empfindlichkeit auf freie

Salzsäure im menschlichen Magensafte schärfer als das Günzburgsche Reagens.

4. Saure Phosphatlösungen in einer Konzentration von $^1/_2$% und darüber haben die Eigenschaft, mit Dimethylamidoazobenzol eine Farbenveränderung hervorzurufen, welche mit der durch ganz geringe Mengen freier Säuren erzeugten Farbenveränderung zwar nicht identisch, aber ihr zum Verwechseln ähnlich ist.

5. Organische Säuren, insbesondere Milchsäure, haben in Konzentrationen, wie sie in pathologischen menschlichen Mageninhalten vorkommen können, die Fähigkeit, eine positive Reaktion mit dem Indikator zu geben.

Felix Hoppe-Seyler äussert sich in derselben Weise über das Dimethylamidoazobenzol, wie er es über das Alizarin gethan hat.

Bei meinen Nachprüfungen bin ich auch hier wieder in der Weise verfahren, dass ich einmal mit reinen Lösungen und künstlichen Gemischen die Genauigkeit und Übergangsbreite des Farbstoffes prüfte, sodann in Mageninhalten Vergleiche zwischen den Werten des Dimethylamidoazobenzol und des Vanillin-Phloroglucin anstellte.

Dabei fand ich, dass Dimethylamidoazobenzol auf reine freie Salzsäure ein guter Indikator ist, indem, auf $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure geprüft, der Umschlag genau und prompt bei der entsprechenden Menge zugesetzter Lauge erfolgt. Aber auch organische Säuren, insbesondere Milch- und Essigsäure,

geben mit dem Dimethylamidoazobenzol eine Reaktion. Freilich hat hier der Farbenton des Indikators einen Stich ins Gelbliche und es erfolgt hier kein so plötzlicher Umschlag, sondern es zeigt sich vielmehr ein allmählicher Übergang vom Rot zum Grüngelb mit einer ziemlich breiten Übergangsfarbe von Gelbrot.

Um die absolute Empfindlichkeit des Indikators auf die Säuren zu prüfen, verdünnte ich zunächst Salzsäure mit destilliertem Wasser.

1. Bei einer Wassermenge von 200 ccm und einem Zusatz von 0,1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure war die Reaktion mit Dimethylamidoazobenzol zweifelhaft, mit dem Günzburgschen Reagens negativ.

2. In einer Mischung von 100 ccm Wasser mit 0,1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure konnte mit der Vanillin-Phloroglucinprobe Salzsäure nicht nachgewiesen werden; der Toepfersche Indikator zeigte dagegen positive Reaktion an durch leicht rötliche Farbe.

3. 0,2 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure zu 100 ccm Wasser hinzugesetzt, gaben mit Dimethylamidoazobenzol sehr deutliche positive Reaktion an, aber auch Günzburgs Reagens zeigte leichte rote Farbe.

4. Bei 0,3 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure und 100 ccm Wasser war Günzburgs Probe deutlich positiv.

Die Lösung also, in welcher zuerst Dimethylamidoazobenzolreaktion auftrat, war 0,00365 %, während Günzburgs Probe erst in 0,0072—0,01 % Flüssigkeit positive Reaktion gab.

Milchsäure wurde in einer Lösung von solcher Stärke hergestellt, dass zu 1 ccm derselben 1,5 ccm Kalilauge zur Neutralisation notwendig war. Einen ccm dieser Lösung vermischte ich mit destilliertem Wasser; es zeigte sich, dass in Verdünnungen mit 10, 20, 50, 100 ccm Wasser der Umschlag des Dimethylamidoazobenzol vom Rot zum Grüngelb deutlich wahrnehmbar war. Bei einem ccm Lösung + 200 ccm Wasser war die Farbe des Indikators nicht mehr rot, sondern gelbrot, aber immerhin trat bei Zusatz von Lauge eine Farbenveränderung ins rein Grüngelbe auf; ja selbst bei 0,2 ccm Milchsäurelösung + 100 ccm Wasser war ein Umschlag des Farbentones des Dimethylamidoazobenzols nach Hinzufügen von Lauge noch nachweisbar.

Welchem Prozentgehalt entspricht nun diese letzte Verdünnung? 1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge neutralisiert 0,009 gr Milchsäure, 1,5 ccm also 0,0135 gr; folglich ist in 0,2 ccm dieser Lösung 0,0027 gr Milchsäure enthalten, oder die Lösung war 0,0027 %, in welcher Dimethylamidoazobenzol noch positive Reaktion erkennen liess oder wenigstens andeutete.

Mit Essigsäure ist das Verhältnis ein ähnliches. Die Lösung war so angefertigt, dass 1 ccm derselben 0,7 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge zur Neutralisation bedurfte. 0,1 ccm der Säurelösung mit 100 ccm Wasser gemischt zeigte keine Veränderung der neutralen gelben Farbe des Dimethylamidoazobenzol; erst bei 1,0 ccm Lösung + 100 ccm Wasser war ein Unterschied festzustellen, indem der Indikator

eine gelbrote Farbe zeigte, die bei Kalilaugezusatz ins Grüngelbe umschlug. Bei 2,0 ccm Essigsäurelösung und 100 ccm Wasser war der Umschlag schon sehr deutlich vom Rot zum Grüngelb.

Der Prozentgehalt der Lösung, bei welcher der erste Unterschied bemerkt werden konnte, war folgender: 1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge entspricht 0,006 gr Essigsäure, 0,7 ccm — 0,0042 gr; also ist in den 100 ccm Wasser 0,0042 gr Essigsäure enthalten, oder die Lösung ist 0,0042 %.

Aus diesen Versuchen geht demnach hervor, dass das Dimethylamidoazobenzol auf freie Salzsäure empfindlicher ist als das Günzburgsche Reagens; sie zeigen aber auch, dass die Empfindlichkeit auf organische Säuren eine weit grössere ist, als Toepfer behauptet. — Nun soll nach Angabe des Autors die Empfindlichkeit auf organische Säuren bedeutend abnehmen, sobald Eiweiss, Pepton oder Mucin zugegen ist.

Erwärmt man in einem Reagensglas Pepton (Witte) in destilliertem Wasser, so dass es sich etwas löst, und setzt alsdann einige Tropfen Milchsäure hinzu, so entsteht zwar nicht die rötliche Farbe des Indikators wie bei reiner Milchsäurelösung, sondern eine mehr rötlich gelbe; aber bei Alkalizusatz ändert sich auch diese Farbe und geht ins rein Grüngelbe über, derselben Farbe, wie sie sich bei der Endreaktion zeigt. — Dasselbe Resultat erhält man, wenn man zu einer Essigsäurelösung Mucin setzt; auch hier

verändert Kalilauge den rötlichen gelben Farbenton in den grüngelben.

Ein gewisser Einfluss muss demnach den oben genannten Körpern auf die Empfindlichkeit des Indikators bei organischen Säuren zugesprochen werden, insofern als statt der roten eine mehr gelbrote Färbung des Dimethylamidoazobenzols auftritt.

Doch auch in Salzsäurelösungen büsst der Indikator an seiner Genauigkeit ein, sobald Eiweisskörper zugegen sind. Während nämlich der Umschlag des Dimethylamidoazobenzol in reiner Lösung ein prompter ist, ändert sich dieses Verhalten in Gegenwart von Eiweiss, Pepton oder Mucin; aus dem plötzlich erfolgenden Umschlag wird ein allmählicher Übergang.

10 ccm Salzsäurelösung gebrauchen zur Neutralisation bei Verwendung des Dimethylamidoazobenzol als Indikator 24,8 ccm $^1/_{10}$ Normal-Lauge; eine gleiche Menge Salzsäurelösung wird mit Pepton versetzt und leicht erwärmt. Bei Zusatz von 23 ccm Lauge beginnt der Farbenumschlag und erreicht erst seine Endreaktion nach weiterem Hinzufügen von 0,5 ccm Alkali.

Wenn nun auch zugegeben werden muss, dass der Farbenton, den das Dimethylamidoazobenzol in Lösungen einmal von anorganischen, andermal von organischen Säuren zeigt, ein verschiedenartiger ist, und dass man bei gutem Farbenunterscheidungsvermögen schon aus dem Farbenton schliessen kann, ob man eine Mineralsäure oder eine andere Säure

vor sich hat — denn wie oben bereits angedeutet, zeigt der genannte Indikator in Gegenwart anorganischer Säuren eine rote Farbe, die man am besten mit kirschrot bezeichnet, während organische Säuren eine mehr gelbrote, und in Gegenwart von Eiweisskörpern eine intensiv gelbrote Farbe hervorrufen — so sind doch die organischen Säuren im stande, die Resultate in Gemischen mit Salzsäure zu beinflussen und ungenau zu machen, wie zwei Beispiele zeigen mögen:

5 ccm Salzsäurelösung und 5 ccm Milchsäurelösung werden mit Dimethylamidoazobenzol titriert. Umschlag erfolgt nach Zusatz von 22,5 ccm Lauge, während er doch nach Zusatz von 12,8 ccm Alkali erfolgen müsste, wenn nur die Salzsäure allein vom Indikator angezeigt würde. Gleiche Mengen anderer Lösungen geben bei Zusatz von 6,6 ccm Lauge Umschlag: 5 ccm Salzsäurelösung allein bei 5 ccm Kalilauge.

Auch hier ist kein prompter Umschlag zu beobachten, sondern die kirschrote Farbe des Indikators verwandelt sich allmählich in die grüngelbe, die Endreaktionsfarbe.

Bei dem letzterwähnten Versuche habe ich einen Kontrollversuch mit dem Vanillin-Phloroglucin angestellt: nach Hinzufügen von 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Lauge zeigte das Reagens noch schwach positive, nach weiterem Zusatz von 0,2 ccm negative Reaktion an. — Also ist das Günzburgsche Reagens hier weit genauer als der Toepfersche Indikator.

Fügt man nun dem Säuregemisch Eiweiss, Pepton oder Mucin hinzu, so werden die Resultate zwar etwas genauer, doch sind die gefundenen Säurewerte bei Titrierung mit Dimethylamidoazobenzol andauernd zu hoch:

1. Zu 5 ccm Salzsäurelösung, die zur Neutralisation eines Zusatzes von 13,1 ccm Kalilauge bedürfen, werden einige Tropfen Milchsäurelösung und etwas Pepton hinzugefügt. Bei Zusatz von 9 ccm $^1/_{10}$ Normal-Lauge tritt schon eine rotgelbe Färbung auf, die bei weiterem Zusatz von Lauge allmählich sich verändert und bei 14,1 ccm Zusatz der Umschlagsfarbe der reinen Salzsäurelösung gleicht.

2. 10 ccm Salzsäurelösung + Milchsäure + Pepton. Der Umschlag beginnt bei 25 ccm Alkali-Zusatz und ist vollendet nach Hinzufügen von 27 ccm Lauge. 10 ccm Salzsäurelösung allein gebrauchen nur 24,8 ccm Lauge zur Sättigung.

Günzburgs Reagens zeigt nach Zusatz von 24,5 ccm Lauge bereits negative Reaktion.

Soweit handelte es sich nur um künstliche Gemische. War nun schon in diesen der Umschlag des Indikators ein ungenauer und unzuverlässiger, so lässt sich von vornherein erwarten, dass die Versuche mit Mageninhalt, also bei weit komplizierteren Verhältnissen, keine besseren Resultate liefern.

Ich führe einige Beispiele an:

1. Ein etwa eine Stunde nach Probefrühstück ausgehobener Mageninhalt von einem magengesunden Manne enthielt freie und locker gebundene Salzsäure:

organische Säuren fehlten. Die Acidität betrug 50. — 5 ccm wurden mit Dimethylamidoazobenzolzusatz titriert; es erfolgte ganz allmählicher Übergang vom Rot zum Gelbgrün. Bei Zusatz von 36,0 Alkali musste die Endreaktion als gekommen angenommen werden. Günzburg gab nach Zusatz von 30 ccm keine Reaktion mehr.

2. Bei einem Mageninhalt, der freie Salzsäure enthielt und eine Acidität von 70 besass, zeigte Dimethylamidoazobenzol 53 freie Salzsäure an, während die Vanillin-Phloroglucin nur 50 ergab.

3. Bei einem anderen Versuch waren die Werte für die freie Salzsäure nach dem Toepferschen Indikator 29, nach Günzburgs Reagens 25.

Bei allen meinen Versuchen differierten die Werte beider Farbstoffe und durchweg waren die des Dimethylamidoazobenzols grösser als die des Günzburgschen Indikators.

Ziehe ich den Schluss aus meinen Versuchen, so finde ich folgendes:

1. Der neue Toepfersche Indikator ist empfindlicher auf reine freie Salzsäure als das Günzburgsche Reagens.

2. Er ist aber auf organische Säuren empfindlicher, als Toepfer angiebt, und zwar sowohl in reinen Lösungen, als auch in Gegenwart von Eiweiss, Pepton und Mucin.

3. Der Umschlag ist nur für reine, freie Salzsäure ein prompter, für Gemische von Salzsäure

mit organischen Säuren oder mit Eiweiss-, Peptonlösungen dagegen ein langsamer und undeutlicher.

4. In künstlichen Gemischen ist der Wert, den das Dimethylamidoazobenzol liefert, stets höher als er sein dürfte, wenn er nur die freie Salzsäure anzeigte — Günzburgs Reagens ist hier weit genauer —; ebenso giebt der Farbstoff bei Mageninhalten immer höhere Werte an als das Günzburgsche Reagens.

Es muss demzufolge diesem neuen Indikator der Anspruch auf Genauigkeit abgesprochen werden, und die Vorzüge, die Schnelligkeit und Bequemlichkeit des Verfahrens mit sich bringen, werden wieder aufgehoben durch die Ungenauigkeit desselben. Wollen wir daher sichere Resultate erzielen, so müssen wir zum Günzburgschen Reagens zurückgreifen und dürfen uns die Mühe nicht verdriessen lassen, die die Anwendung dieses Indikators mit sich bringt.

Zum Schlusse will ich den Gang einer Untersuchung des Mageninhaltes, wie er in der Rostocker Poliklinik ausgeführt wird, angeben:

Wir prüfen I. auf die qualitative Beschaffenheit.

Lakmuspapier zeigt uns an, ob der Mageninhalt überhaupt sauer reagiert. Ist dieses der Fall, so prüfen wir mit Kongopapier auf die Anwesenheit freier Salzsäure.

Fällt letztere Probe negativ aus, dann entscheidet

das Kellingsche Reagens, ob Milchsäure sich vorfindet.

Wir schreiten sodann II. zur quantitativen Bestimmung der einzelnen Säurekomponenten. Zu diesem Zwecke stehen uns Phenolphtaleïn zum Erforschen der Gesamtacidität, Kongopapier und das Günzburgsche Reagens zum Ermitteln der freien Salzsäure und endlich Alizarin und die Chlorbestimmung zu dem der locker gebundenen Salzsäure zu Gebote. Erinnern wir uns nun, dass die saure Reaktion des Mageninhaltes 1. durch freie und locker gebundene Salzsäure, 2. durch organische Säuren, namentlich Milchsäure, und 3. durch saure Salze oder eben durch Gemische dieser Faktoren bedingt sein kann, und dass von diesen Säurekomponenten die sauren Salze wegen der geringen Menge, in der sie vorkommen, keinen erheblichen Einfluss auf die Gesamtacidität ausüben und infolgedessen vernachlässigt werden können, so lässt sich folgendes Schema für die quantitative Untersuchung des Mageninhaltes aufstellen.

Fall I. Mageninhalt mit freier Salzsäure. Hier fehlen die organischen Säuren.

Wir bestimmen A, die Gesamtacidität mit Phenolphtaleïn, B, die freie Salzsäure mit dem Günzburgschen Reagens. A—B giebt den Wert für die lockergebundene Salzsäure an.

Fall II. Mageninhalt ohne freie Salzsäure, in welchem die Reaktion auf organische Säuren (Milch-

säure) negativ ausfällt. Hier kann die Acidität nur durch locker gebundene Salzsäure hervorgerufen sein. Es zeigt infolgedessen A, der Wert für die Gesamtacidität, durch Phenolphtaleïn bestimmt, zugleich den Wert für die locker gebundene Salzsäure an.

Fall III. Mageninhalt ohne freie Salzsäure, in dem aber die Reaktion auf Milchsäure positiv ist. In diesem Falle ist es von ganz besonderem Interesse, zu erfahren, ob sich locker gebundene Salzsäure im Mageninhalte vorfindet.

Phenolphtaleïn giebt A, die Gesamtacidität an. C, die organischen Säuren und sauren Salze, werden durch Alizarin erforscht. A- C, die Differenz, zeigt den Wert für die locker gebundene Salzsäure an.

Ist der Umschlag des Alizarins in diesem Falle ein gar zu unsicherer und sind die Resultate infolgedessen ungenau, so bleibt uns als Kontrollversuch, die Chlorbestimmung nach Martius-Lüttke zu machen, übrig.

Anhangsweise will ich noch eine Methode erwähnen, die in der Rostocker Poliklinik vielfach in Anwendung kommt, die Bestimmung des Salzsäuredeficits nach Mintz. Dieselbe kommt in Betracht bei Mageninhalten nach der Art des Falles II (siehe oben), wenn freie Salzsäure fehlt, die Reaktion auf organische Säuren jedoch negativ ausfällt. Man bringt dadurch in Erfahrung, wieviel Salzsäure noch abgesondert werden müsste, um alles vorhandene Eiweiss absättigen zu können. Es wird in folgender

Weise verfahren: Zu einer abgemessenen Menge des Mageninhaltes setzt man Salzsäure im Überschuss hinzu und titriert jetzt mit Kalilauge bis zum Verschwinden der freien Säure zurück. Die Differenz zwischen der Menge der zugesetzten Salzsäure und der durch die Lauge neutralisierten giebt uns das Salzsäuredeficit an. — Auf diese Weise erhält man ein sehr klares Bild von der sekretorischen Thätigkeit der Magendrüsen.

Angabe der Litteratur, welche bei der vorliegenden Arbeit Verwendung fand:

1. Martius und Lüttke, Die Magensäure des Menschen. Stuttgart 1892.

2. Toepfer, G., Eine Methode zur titrimetrischen Bestimmung der hauptsächlichsten Faktoren der Magenacidität. Zeitschrift für physiologische Chemie. Band 19 S. 104. 1894.

3. Mohr, P., Beiträge zur titrimetrischen Bestimmung der Magenacidität nach Dr. G. Toepfer. Zeitschrift für physiologische Chemie. Band 19 S. 647. 1894.

4. Strauss, Zur quantitativen Bestimmung der Salzsäure im menschlichen Magensaft. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Band 56 1895.

5. Sjöqvist, Physiologisch-chemische Beobachtungen über Salzsäure. Aus dem Skandinavischen Archiv für Physiologie. 5. Band S. 277. 1895.

6. Zoja, Studio di un caso di ulcera gastrica. Roma 1895

7. Hoppe-Seyler, F., Zur Beurteilung des Mageninhaltes in Bezug auf Säuregehalt und Gährungsprodukte. Münchener Medizinische Wochenschrift Nr. 50, 1895.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Martius, für die Anregung zu dieser Arbeit und für die vielfache Unterstützung bei der Anfertigung derselben meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.